

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.07.012

IL-37 在新生儿缺氧缺血性脑病中的表达及意义^{*}

刘光亮¹,朱静和¹,陈 鑫²,于建秀^{2△}

1. 江苏省盐城市滨海县人民医院新生儿科,江苏盐城 224500;2. 江苏省东台市
人民医院检验科,江苏盐城 224200

摘 要:**目的** 探讨白细胞介素(IL)-37 在新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)中的表达及意义。**方法** 选取在滨海县人民医院新生儿科住院的 45 例新生儿 HIE 患儿参与该项研究,其中轻度 16 例(HIE-1 组),中度 15 例(HIE-2 组),重度 14 例(HIE-3 组),同时选择同期足月健康新生儿 15 例作为对照组(HC 组)。采用 Luminex 200 液相芯片仪检测各组血清细胞因子 IL-37、IL-18、IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平;体外通过脂多糖(LPS)刺激培养人脑微血管内皮细胞(HBMEC),分为空白对照组、LPS 刺激组和 IL-37+LPS 组,采用流式细胞仪检测各组细胞凋亡率;采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)检测各组 HBMEC 培养上清液中 IL-18 mRNA、IL-1 β mRNA、IL-6 mRNA 及 TNF- α mRNA 表达水平。**结果** 与 HC 组相比,HIE-2 组、HIE-3 组患儿血清 IL-37 水平降低($P<0.05$),HIE-3 组降低更为明显($P<0.05$)。与 HC 组相比,HIE-2 组、HIE-3 组患儿血清 IL-18、IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平升高($P<0.05$),且 HIE-3 组升高更为明显($P<0.05$)。新生儿 HIE 患儿血清 IL-37 水平与血清 IL-18($r=-0.465\ 2$, $P=0.001\ 3$)、IL-6($r=-0.338\ 4$, $P=0.023\ 0$)、TNF- α ($r=-0.319\ 9$, $P=0.032\ 2$)、IL-1 β ($r=-0.358\ 8$, $P=0.015\ 5$)水平均呈负相关。体外实验显示,与空白组[(2.15 $\pm$ 1.17)%]相比,LPS 刺激组 HBMEC 凋亡率[(9.43 $\pm$ 3.25)%]增加($P<0.05$);与 LPS 刺激组相比,IL-37+LPS 刺激组 HBMEC 凋亡率[(4.08 $\pm$ 2.41)%]降低($P<0.05$)。与空白组相比,LPS 刺激组 HBMEC 中 IL-18 mRNA、IL-6 mRNA、TNF- α mRNA 和 IL-1 β mRNA 表达水平明显升高($P<0.05$);与 LPS 刺激组相比,IL-37+LPS 刺激组 IL-18 mRNA、IL-6 mRNA、TNF- α mRNA 和 IL-1 β mRNA 表达水平降低($P<0.05$)。**结论** IL-37 可能通过降低促炎性细胞因子 IL-18、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达,减轻 HIE 过程中的炎症反应。

关键词: 缺氧缺血性脑病; 白细胞介素-37; 新生儿; 白细胞介素-18

中图法分类号:R722.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)07-0910-05

Expression and significance of IL-37 in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy^{*}

LIU Guangliang¹,ZHU Jinghe¹,CHEN Xin²,YU Jianxiu^{2△}

1. Department of Neonatology, Binhai County People's Hospital, Yancheng, Jiangsu 224500, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Dongtai Municipal People's Hospital, Yancheng, Jiangsu 224200, China

Abstract:**Objective** To explore the expression and significance of interleukin (IL)-37 in the neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). **Methods** Forty-five newborns with HIE were selected to participate in this study, including 16 cases of mild (HIE-1 group), 15 cases of moderate (HIE-2 group) and 14 cases of severe (HIE-3 group), and contemporaneous 15 healthy newborns were selected as the control group (HC group). The levels of serum IL-37, IL-18, IL-1 β , IL-6 and tumor necrosis factor (TNF)- α were measured by the Luminex 200 liquid chip instrument. The human brain microvascular endothelial cells (HBMEC) were cultured by the lipopolysaccharide (LPS) stimulation in vitro and divided into the blank control group, LPS stimulation group and IL37+LPS group. The apoptosis rate of each group was detected by the flow cytometer. The levels of IL-18 mRNA, IL-1 β mRNA, IL-6 mRNA and TNF- α mRNA in HBMEC culture supernatant of each group were detected by real-time fluorescence quantitative PCR (RT-PCR). **Results** Compared with the HC group, the level of serum IL-37 in the HIE-2 group and HIE-3 group was decreased ($P<0.05$), and the decrease in the HIE-3 group was more significant ($P<0.05$). Compared with the HC group, the serum IL-18,

^{*} 基金项目:南京医科大学江苏康达医药卫生发展研究院课题(2017NJMUKD022)。
[△] 通信作者, E-mail:18961911998@163.com。
作者简介:刘光亮,男,副主任医师,主要从事新生儿缺氧缺血性脑病研究。

IL-1 β , IL-6 and TNF- α levels in the HIE-2 group and HIE-3 group were increased ($P < 0.05$), moreover the increase in the HIE-3 group was more significant ($P < 0.05$). The serum IL-37 level in the newborns was negatively correlated with the serum IL-18 ($r = -0.465\ 2, P = 0.001\ 3$), IL-6 ($r = -0.338\ 4, P = 0.023\ 0$), TNF- α ($r = -0.319\ 9, P = 0.032\ 2$) and IL-1 β ($r = -0.358\ 8, P = 0.015\ 5$). The in vitro experiment showed that compared to the blank group [$(2.15 \pm 1.17)\%$], the apoptosis rate of HBMEC in the LPS stimulation group was increased [$(9.43 \pm 3.25)\%, P < 0.05$]; compared with the LPS stimulation group, the apoptosis rate of HBMEC in the IL-37+LPS stimulation group was decreased [$(4.08 \pm 2.41)\%, P < 0.05$]. Compared with the blank group, the expression levels of IL-18 mRNA, IL-6 mRNA, TNF- α mRNA and IL-1 β mRNA in the LPS stimulation group were significantly increased ($P < 0.05$); compared with the LPS stimulation group, the expression levels of IL-18 mRNA, IL-6 mRNA, TNF- α mRNA and IL-1 β mRNA in the IL-37+LPS stimulation group were decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** IL-37 alleviated the inflammatory response during HIE process possibly by reducing the expression of pro-inflammatory cytokines IL-18, IL-1 β , IL-6 and TNF- α .

Key words: hypoxic ischemic encephalopathy; interleukin-37; neonatal; interleukin-18

缺氧缺血性脑病(HIE)是由组织供血受限,氧和葡萄糖缺乏引起的,是围生期新生儿死亡的主要原因之一^[1]。我国新生儿 HIE 发病率较高,年平均发病率为 3%~6%^[2]。近 1/3 的幸存者存在脑发育缺陷,可引起运动、认知功能障碍等一系列神经后遗症,给家庭和社会造成负担。研究表明,低温治疗对 HIE 有益,但中度或重度 HIE 新生儿在低温治疗后仍会出现严重的后遗症。新生儿 HIE 的发病机制复杂,研究表明,炎症在新生儿 HIE 的发展中起重要作用,由神经细胞合成和分泌的促炎性细胞因子促进白细胞的聚集和激活,刺激损伤区域炎性介质的释放^[3]。白细胞介素(IL)-37 是 IL-1 细胞因子家族中相对较新的成员,具有强大的抗炎功能,可能通过抑制促炎细胞因子的表达在哮喘、类风湿关节炎、结肠炎等疾病中起作用^[4],但其在大脑中的确切作用机制仍不明确。本研究通过体内外实验探讨 IL-37 在新生儿 HIE 中的表达及意义,寻求新的治疗靶点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据 HIE 诊断和临床分级标准^[5],选择 2020 年 12 月至 2021 年 9 月在滨海县人民医院新生儿科住院的 45 例 HIE 新生儿参与研究,其中轻度 16 例(HIE-1 组),中度 15 例(HIE-2 组),重度 14 例(HIE-3 组)。同时选择同期足月健康新生儿 15 例作为对照组(HC 组)。纳入标准:(1)入院时足月新生儿年龄 ≤ 24 h,出生体质量 $\geq 2\ 500$ g;(2)无严重先天性畸形,如膈疝、染色体异常或脑发育不良;(3)无出生创伤或颅骨骨折引起的严重颅内出血;(4)无严重阻塞性气道疾病;(5)无贫血。排除标准:治疗后死亡或拒绝治疗的新生儿。所有研究对象家属均签署知情同意书,本研究通过医院伦理委员会审核。

与 HC 组相比,HIE 各组患者 1、5、10 min Apgar 评分及血 pH 值显著降低($P < 0.05$)。4 组研究对象

在性别、母体孕龄、出生体质量、碱剩余(BE)、母体感染方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

1.2 仪器与试剂 凋亡检测试剂盒及流式细胞仪购自美国 BD 公司;细胞因子 IL-37、IL-18、IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 试剂盒购自国密理博公司;脂多糖(LPS)购自 Sigma 公司;DMEM 培养基、胰酶和胎牛血清购自美国 Gibco 公司;重组人 IL-37 等购自美国 PeproTech 公司;实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)仪 7500 购自美国 ABI 公司;Luminex 200 液相芯片仪购自美国路明克斯公司。

1.3 方法

1.3.1 血清细胞因子水平检测 采集所有研究对象入院后空腹外周血 3 mL,采用试剂盒标注的流程进行检测,通过 Luminex 200 液相芯片法对血清 IL-37、IL-18、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平进行检测。

1.3.2 LPS 刺激培养人脑微血管内皮细胞(HBMEC) 将 HBMEC 加入含 10%胎牛血清的 DMEM 培养基,置于 37℃、5% CO₂ 的细胞培养箱中培养,每隔 2 d 换液 1 次。然后取对数生长期的 HBMEC,以 1×10^6 个细胞/毫升的密度种于 12 孔板中,随机分为空白组、LPS 刺激组、IL-37+LPS 刺激组。加入重组 IL-37 培养 48 h 后,LPS 刺激组、IL-37+LPS 刺激组均使用 LPS 继续孵育 8 h,收集细胞。

1.3.3 流式细胞仪检测各组细胞凋亡率 收集上述培养细胞,磷酸盐缓冲液冲洗 2 次,200 μ L 1 $\times$ Binding Buffer 重悬细胞,再加入磷脂酰丝氨酸蛋白抗体(Annexin V)-异硫氰酸荧光素(FITC)10 μ L 及碘化丙啶(PI)-藻红蛋白(PE)10 μ L,混匀避光 15 min,上机检测各组 HBMEC 凋亡率。

1.3.4 RT-PCR 检测 HBMEC 培养上清液中 IL-18 mRNA、TNF- α mRNA、IL-6 mRNA 和 IL-1 β mRNA

表达 IL-18:正向引物 5'-ACTGTACAACCGCAG-TAATAC-3',反向引物 5'-AGTGAACATTA-CAGATTTATCCC-3';IL-1β:正向引物 5'-GCAAT-GAGGATGACTTGTCTTTG-3',反向引物 5'-CA-GAGGTCCAGGTCCTGGAA-3';IL-6:正向引物 5-GGTACATCCTCGACG GCATCT-3',反向引物 5'-AGTGCCTCTTTGCTGCT TTCAC-3';TNF-α:正

向引物 5'-ACCTCTCTCTAATCAGCCCTCT-3',反向引物 5'-GTTGAGGGTGTCTGAAGGAGG-3';β-actin:正向引物 5'-CAGAGCAAGAGAGGCATCCT-3',反向引物 5'-GTTGAAGGTCTCAAACAT-GATC-3'。先 95 ℃ 30 s 初始变性;再 95 ℃ 5 s 和 60 ℃ 30 s,循环 40 次。根据 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 值计算各指标相对表达水平。

表 1 一般资料在 4 组间比较[n/n 或 M(P₂₅~P₇₅)或 n]

项目	HC 组(n=15)	HIE-1 组(n=16)	HIE-2 组(n=15)	HIE-3 组(n=14)
男/女	8/7	9/7	7/8	8/6
母体孕龄(周)	39.8(39.4~41.5)	39.6(38.3~41.2)	39.6(38.2~40.7)	39.5(37.9~40.1)
出生体质量(g)	3 550(2 830~4 380)	3 601(2 930~4 100)	3 600(3 340~3 970)	3 494(3 240~3 590)
1 min Apgar 评分(分)	8(7~9)	2(1~3)*	2(1~4)*	1(1~2)*
5 min Apgar 评分(分)	10(8~10)	5(4~6)*	5(3~6)*	3(1~4)*
10 min Apgar 评分(分)	10(10~10)	7(6~7)*	5(3~7)*	4(2~6)*
pH 值	7.39(7.16~7.42)	7.04(6.85~7.18)*	7.04(6.79~7.20)*	6.97(6.72~7.10)*
BE	-2.5(-12.0~-0.0)	-4.9(-15.4~-0.8)	-8.0(-16.3~-0.4)	-9.5(-17.3~-0.3)
母体感染	0	2	2	3

注:与 HC 组比较,*P<0.05。

1.4 统计学处理 采用 GraphPad Prism7.0 软件进行数据统计分析,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 SNK-*q* 法,两组间比较采用 *t* 检验;偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示,3 组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;采用 Spearman 相关进行相关性分析。以

$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清细胞因子水平比较 与 HC 组相比,HIE-2 组、HIE-3 组患儿血清 IL-37 水平降低($P<0.05$),HIE-3 组降低更为明显($P<0.05$);与 HC 组相比,HIE-2 组、HIE-3 组患儿血清 IL-18、IL-1β、IL-6 及 TNF-α 水平升高,且 HIE-3 组升高更为明显($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组血清细胞因子水平比较[M(P₂₅~P₇₅),pg/mL]

组别	<i>n</i>	IL-37	IL-6	IL-1β	IL-18	TNF-α
HC 组	15	14.93(7.26~21.04)	5.23(1.04~11.35)	0.23(0.02~0.58)	46.15(67.41~79.32)	16.01(10.15~24.50)
HIE-1 组	16	14.48(7.93~20.15)	5.08(1.15~12.37)	0.28(0.04~0.63)	65.64(60.12~88.45)*	18.87(13.83~25.62)
HIE-2 组	15	10.75(7.32~16.43)*	6.14(3.32~19.24)*	0.33(0.25~0.67)*	83.11(72.54~100.83)*	21.01(15.92~32.90)*
HIE-3 组	14	8.01(5.47~10.56)* [#]	11.89(9.63~25.72)* [#]	0.48(0.16~0.93)* [#]	92.43(86.15~126.25)* [#]	26.26(18.43~38.57)* [#]

注:与 HC 组比较,*P<0.05;与 HIE-2 组比较,[#]P<0.05。

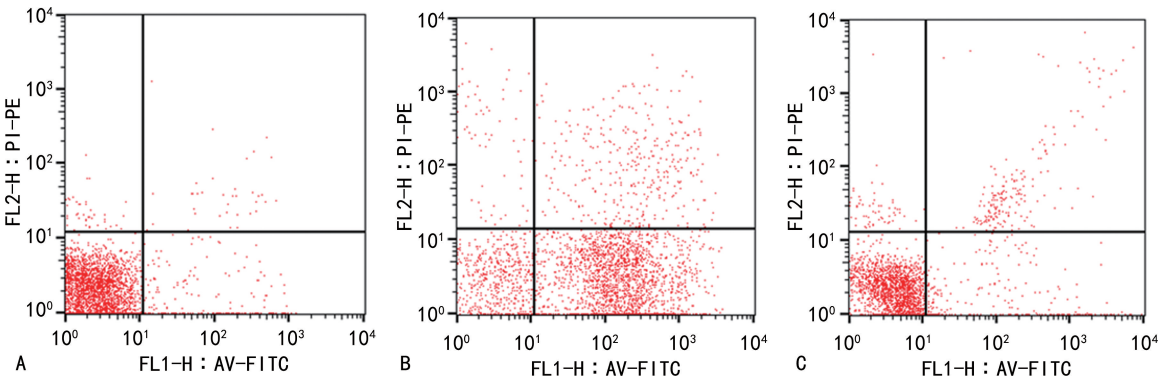
2.2 HIE 患者血清 IL-37 水平与 IL-18、IL-1β、IL-6、TNF-α 水平的相关性分析 HIE 患者血清 IL-37 水平与血清 IL-18($r=-0.465\ 2,P=0.001\ 3$)、IL-6($r=-0.338\ 4,P=0.023\ 0$)、TNF-α($r=-0.319\ 9,P=0.032\ 2$)、IL-1β($r=-0.358\ 8,P=0.015\ 5$) 水平均呈负相关。

2.3 流式细胞仪检测各组 HBMEC 凋亡率 与空白组[(2.15±1.17)%]相比,LPS 刺激组 HBMEC 凋亡

率[(9.43±3.25)%]增加($P<0.05$);与 LPS 刺激组相比,IL-37+LPS 刺激组 HBMEC 凋亡率[(4.08±2.41)%]降低($P<0.05$)。见图 1。

2.4 IL-37 抑制 HBMEC 培养上清液中促炎性细胞因子 mRNA 表达 与空白组相比,LPS 刺激组 HBMEC 培养上清液中 IL-18 mRNA、IL-6 mRNA、TNF-α mRNA 和 IL-1β mRNA 表达水平明显升高($P<0.05$);与 LPS 刺激组相比,IL-37+LPS 刺激组

IL-18 mRNA、IL-6 mRNA、TNF-α mRNA 和 IL-1β mRNA 表达水平降低($P<0.05$)。见表 3。



注:A 为空白组;B 为 LPS 刺激组;C 为 IL-37+LPS 刺激组。

图 1 各组 HBMEC 凋亡率

表 3 HBMEC 中促炎性细胞因子 mRNA 表达水平比较($\bar{x}\pm s,n=5$)

组别	IL-18 mRNA	IL-6 mRNA	TNF-α mRNA	IL-1β mRNA
空白组	2.64±0.75	1.95±0.23	4.45±0.65	1.66±0.54
LPS 刺激组	5.58±1.03 [*]	4.24±0.46 [*]	8.20±1.79 [*]	5.10±1.07 [*]
IL-37+LPS 刺激组	2.90±0.82 [#]	2.13±0.26 [#]	5.81±0.84 [#]	2.06±0.77 [#]

注:与空白组比较,^{*} $P<0.05$;与 LPS 刺激组比较,[#] $P<0.05$ 。

3 讨 论

围生期窒息常导致新生儿 HIE,该病可引起运动、认知功能障碍等一系列神经后遗症,是导致儿童死亡和长期患病的主要原因之一^[6]。亚低温治疗现在已被证实可以部分降低中、重度 HIE 患儿的残疾率^[7]。尽管有证据表明治疗性低温是免疫抑制的,但最近的数据表明,在复温过程中可能存在促炎反应^[8]。此外,在炎症敏感型缺氧缺血性脑损伤后,降温不能起到神经保护作用^[9]。因此,寻找有效的治疗手段来预防脑损伤和不良预后是有必要的。

临床和实验研究都表明,HIE 不是一个单一的事件,而是一个“进化过程”,最初的损伤会导致慢性炎症反应(由促炎细胞因子的释放、胶质增生和小胶质细胞的激活引起),这种慢性和持续的炎症反应可加剧脑损伤,进而导致脑病和脑性瘫痪^[10]。缺血性脑病的病理机制表明,炎症反应、内皮细胞功能障碍和氧化应激是脑缺血/再灌注损伤的关键步骤,存在于脑血管内皮细胞周围的细胞因子、黏附分子、趋化因子和白细胞引起的炎症反应在脑梗死组织损伤的形成机制中起关键作用^[11]。

TNF-α 主要由单核巨噬细胞产生,是炎症反应过程中许多病理生理过程中重要的炎性介质,可通过影响大脑和血脑屏障的发育,参与早期和晚期的脑损伤过程^[12]。IL-1β 是一种强有力的促炎细胞因子,可介导对感染和炎症的免疫反应,其水平增加与缺氧缺血性脑损伤密切相关。有证据表明,抑制 IL-1β 信号通

路对围生期脑损伤啮齿动物模型具有神经保护作用^[8]。脑缺血几分钟后 IL-6 水平迅速升高,通过诱导神经细胞凋亡和增加有毒氮氧化物水平,促进缺血性脑损伤^[13]。本研究也发现,HIE-2、HIE-3 组患者血清 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 水平高于 HC 组。

IL-18 具有抗炎和促炎双重作用。病理条件下,IL-18 在介导中枢神经系统的成熟化和神经退行性变中具有关键作用^[14]。MINAGAWA 等^[15]发现新生儿脐血中 IL-18 水平升高与这些患儿的脑白质损伤和脑瘫有关。出血性脑积水早产儿脑脊液样本中 IL-18 水平的增加与出血性脑积水和囊性白质损伤的程度有关^[16]。新生小鼠脑缺氧再灌注损伤后 12 h,IL-18 水平升高,这与机体对缺血缺氧损伤的免疫反应有关^[17]。本研究发现,HIE 患者血清 IL-18 水平高于对照者。

IL-37 是 IL-1 细胞因子家族成员,由各种类型的细胞产生,包括自然杀伤细胞、单核细胞、活化的 B 细胞和角质形成细胞。它是促炎反应的抑制剂,已被证明可以减少细胞培养中几种促炎细胞因子的表达^[11]。本研究发现,HIE 患者血清 IL-37 水平与 IL-18、IL-6、TNF-α 和 IL-1β 水平均呈负相关。炎性因子可以通过直接的神经毒性诱导细胞凋亡,或者通过促进白细胞渗入缺血的大脑中来加重迟发性损伤^[8]。本研究发现,与空白组相比,LPS 刺激组 HBMEC 凋亡率升高,而 IL-37+LPS 刺激组 HBMEC 凋亡率降低。一项动物研究表明,IL-37 通过减少促炎细胞因子 TNF-

α 、IL-6、IL-1 β 等的产生,参与脑缺血再灌注损伤^[18]。本研究通过建立炎症模型,发现 LPS 刺激组培养上清液中 IL-18 mRNA、IL-6 mRNA、TNF- α mRNA 和 IL-1 β mRNA 表达水平明显升高;与 LPS 刺激组相比,IL-37 + LPS 刺激组 IL-18 mRNA、IL-6 mRNA、TNF- α mRNA 和 IL-1 β mRNA 表达水平降低。动物研究表明,转染 IL-37 的小鼠巨噬细胞中 IL-1 α 、IL-6 和 TNF- α 水平明显降低^[19]。光镜和电镜结果显示,IL-37 转基因小鼠脑缺血再灌注损伤较野生型小鼠轻^[20]。

综上所述,IL-37 可能通过降低 HIE 患者促炎性细胞因子 IL-18、IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 表达,减轻 HIE 过程中的炎症反应。IL-37 在缺氧缺血性脑损伤导致的炎症反应过程中可能发挥重要作用。

参考文献

- [1] EDMONDS C J, HELPS S K, HART D, et al. Minor neurological signs and behavioural function at age 2 years in neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy (HIE) [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020, 27: 78-85.
- [2] SONG P, THEODORATOU E, LI X, et al. Causes of death in children younger than five years in China in 2015: an updated analysis [J]. *J Glob Health*, 2016, 6(2): 020802.
- [3] ALONSO-ALCONADA D, ÁLVAREZ F J, GOÑI-DECERIO F, et al. Cannabinoid-mediated modulation of oxidative stress and early inflammatory response after hypoxia-ischemia [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1-5.
- [4] DANG J, HE Z, CUI X, et al. The role of IL-37 and IL-38 in colorectal cancer [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 811025.
- [5] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2005, 7(2): 97-98.
- [6] ŠUMANOVIĆ-GLAMUZINA D, ČULO F, ČULO M I, et al. A comparison of blood and cerebrospinal fluid cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α) in neonates with perinatal hypoxia [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2017, 17(3): 203-210.
- [7] MENG Q, YANG G, YANG Y, et al. Protective effects of histone deacetylase inhibition by Scriptaid on brain injury in neonatal rat models of cerebral ischemia and hypoxia [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(2): 179-191.
- [8] CHO K H, DAVIDSON J O, DEAN J M, et al. Cooling and immunomodulation for treating hypoxic-ischemic brain injury [J]. *Pediatr Int*, 2020, 62(7): 770-778.
- [9] SERDAR M, KEMPE K, RIZAZAD M, et al. Early pro-inflammatory microglia activation after inflammation-sensitized hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats [J].

Front Cell Neurosci, 2019, 13: 237-240.

- [10] ALTAMENTOVA S, RUMAJOGEE P, HONG J, et al. Methylprednisolone reduces persistent post-ischemic inflammation in a rat hypoxia-ischemia model of perinatal stroke [J]. *Transl Stroke Res*, 2020, 11(5): 1117-1136.
- [11] ZAFAR A, IKRAM A, JILLELLA D V, et al. Measurement of elevated IL-37 levels in acute ischemic brain injury: a cross-sectional pilot study [J]. *Cureus*, 2017, 9(10): e1767.
- [12] BARATZ R, TWEEDIE D, WANG J Y, et al. Transiently lowering tumor necrosis factor- α synthesis ameliorates neuronal cell loss and cognitive impairments induced by minimal traumatic brain injury in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 45-50.
- [13] DENG Y, JIANG X, DENG X, et al. Pioglitazone ameliorates neuronal damage after traumatic brain injury via the PPAR γ /NF- κ B/IL-6 signaling pathway [J]. *Genes Dis*, 2019, 7(2): 253-265.
- [14] VOET S, SRINIVASAN S, LAMKANFI M, et al. Inflammasomes in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases [J]. *EMBO Mol Med*, 2019, 11(6): e10248.
- [15] MINAGAWA K, TSUJI Y, UEDA H, et al. Possible correlation between high levels of IL-18 in the cord blood of pre-term infants and neonatal development of periventricular leukomalacia and cerebral palsy [J]. *Cytokine*, 2002, 17(3): 164-170.
- [16] SCHMITZ T, HEEP A, GROENENDAAL F, et al. Interleukin-1 β , interleukin-18, and interferon- γ expression in the cerebrospinal fluid of premature infants with posthemorrhagic hydrocephalus-markers of white matter damage [J]. *Pediatr Res*, 2007, 61(6): 722-726.
- [17] WU H, LIU G, YANG X, et al. Effect of mild hypothermia on the expression of IL-10 and IL-18 in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(3): 2194-2198.
- [18] ZHANG S R, NOLD M F, TANG S C, et al. IL-37 increases in patients after ischemic stroke and protects from inflammatory brain injury, motor impairment and lung infection in mice [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6922.
- [19] WAWROCKI S, SEWERYN M, KIELNIEWSKI G, et al. IL-18/IL-37/IP-10 signalling complex as a potential biomarker for discriminating active and latent TB [J]. *PLoS One*, 2019, 14(12): e0225556.
- [20] PATEL F J, VOLKMANN D T, TAYLOR G W, et al. IL-37 reduces inflammatory response after cerebral ischemia and reperfusion injury through down-regulation of pro-inflammatory cytokines [J]. *Cytokine*, 2014, 69(2): 234-239.